



Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijski odsjek

Marina Katić

Studentica 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

Butil-litij i njegova primjena u organskoj sintezi

Završni rad

Rad je izrađen u Zavodu za organsku kemiju

Mentor rada: doc. dr. sc. Đani Škalamera

Zagreb, 2018.

Datum predaje prve verzije Završnog rada:

14. svibnja 2018.

Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita:

21. rujna 2018.

Mentor rada: doc. dr. sc. Đani Škalamera

Potpis:

Sadržaj

§ SAŽETAK.....	VII
§ 1. UVOD.....	1
§ 2. PRIKAZ ODABRANE TEME	3
2.1. Butil-litij	3
2.1.1 Fizikalno-kemijska svojstva <i>n</i> -BuLi.....	3
2.1.2. Fizikalno-kemijska svojstva <i>s</i> -BuLi	6
2.1.3. Fizikalno-kemijska svojstva <i>t</i> -BuLi	7
2.1.4. Stabilnost butil-litija u THF-u i dietil-eteru kao otapalima	8
2.2. Primjena butil-litija u organskoj sintezi	9
2.2.1. Reakcije deprotonacije	10
2.2.2. Reakcije izmjene halogen-litij	12
2.2.3. Reakcije transmetalacije	17
2.2.4. Anionska polimerizacija	18
2.2.5. Ostale primjene butil-litija u organskoj sintezi	19
§ 3. LITERATURNI IZVORI	23

§ Sažetak

Organolitijevi spojevi pripadaju skupini organometalnih spojeva jer sadrže jednu ili više C-Li veza. Karakter te veze je između ionske i kovalentne. Ovi spojevi su izrazito reaktivni, a neki od njih su i piroforni te zbog toga postoji određena opasnost pri njihovoj upotrebi. Međutim, ta opasnost se može minimizirati ukoliko se ovi spojevi koriste na pravilan način, tako da se reakcije odvijaju u inertnoj atmosferi, pri niskoj temperaturi i uz isključenje vlage. Jedan od najpoznatijih organometalnih spojeva litija jest butil-litij. Poznato je pet izomera butil-litija, od čega se tri koriste u organskoj sintezi, a razlikuju se u reaktivnosti i stabilnosti: *n*-BuLi, *s*-BuLi i *t*-BuLi. Sva tri reagiraju s vodom, kisikom i ugljikovim dioksidom u reakcijama koje su egzotermne. Pri višim temperaturama se raspadaju, ali se to također događa i duljim stajanjem. Sva tri izomera su u otopinama prisutni kao oligomerne strukture, a broj asociranih molekula ovisi o otapalu u kojem se nalaze. Izrazito su snažne baze i dobri nukleofili, zbog čega su i značajni kao reagensi u organskoj sintezi. Koriste se u reakcijama deprotonacije za pripravu novih organolitijevih spojeva, ali i za sintezu važnih baza kao što su LDA i LiHMDS. Butil-litij je značajan kao inicijator anionske polimerizacije diena i stirena. Primjenjuje se također u sintezi sekundarnih i tercijarnih alkohola, gdje se kao polazne tvari koriste aldehidi, odnosno ketoni i esteri. Značajna njegova uloga je i u reakcijama izmjene halogen-litij, u kojima se mogu dobiti novi organolitijevi spojevi. Još jedna od primjena jest u reakcijama transmetalacije gdje dolazi do zamjene dva metalna atoma između dvije različite organske molekule i nastanka novog organometalnog spoja.

§ 1. UVOD

Organometalni spojevi su spojevi koji sadrže najmanje jednu kemijsku vezu između ugljika neke organske molekule i metala (metali glavne skupine periodnog sustava elemenata, prijelazni metali te polumetali). Reaktivnost organometalnog spoja ovisi o karakteru ugljik-metal veze. Što je metal elektropozitivniji, to je udio ionskog karaktera veze veći, a proporcionalno s povećanjem ionskog karaktera veze povećava se i reaktivnost tog spoja. Organometalne spojeve možemo podijeliti u tri skupine s obzirom na vrstu veze ugljik-metal:¹

- a) Ionski spojevi
- b) Klasteri
- c) Kovalentni spojevi

Ionski organometalni spojevi sadrže jedan od najelektropozitivnijih elemenata (npr Li, Na, K). Njihov nastanak posebno je zamijećen kada u sastav organometalnog spoja ulazi nezasićena ili aromatska organska molekula. Na taj način se omogućava stabilizacija aniona te organske molekule putem delokalizacije negativnog naboja unutar prstena ili preko višestrukih veza.¹ Neki od primjera ovog tipa organometalnih spojeva jesu : $\text{Ph}_3\text{C}^-\text{Na}^+$, $\text{C}_5\text{H}_5^-\text{Na}^+$ i drugi. Na ovaj način, ovi stabilni anioni s kationima elektropozitivnih elemenata grade soli, koje imaju visok udio ionskog karaktera veze metal-ugljik.

Organometalni spojevi koji grade klastere uglavnom sadrže lake metale periodnog sustava elemenata kao što su litij, magnezij, berilij, aluminij. Zbog velikog omjera naboja i radijusa, oni su snažno polarizirajući kationi i kao takvi ne mogu graditi ionske spojeve s polarizabilnim karbanionima.¹ Neki od spojeva koji grade klastere su LiBu , MgMe_2 , AlPh_3 . Međutim, neki spojevi kao što je i butil-litij, mogu postojati i kao monomeri. Agregacijski broj jako ovisi o otapalu u kojem se određeni spoj nalazi. Tako npr. jaki kompleksirajući reagensi, kao što je *N,N,N',N'*-tetrametilendiamid (TMEDA), mogu pocijepati oligomerni kompleks butil-litija, pri čemu nastaju monomerni kompleksi.

Kovalentni organometalni spojevi sadrže dvoelektronsku kovalentnu vezu. Uglavnom su građeni od elemenata koji se nalaze na desnoj strani periodnog sustava elemenata npr. organosilicijevi spojevi.

Uspoređujući alkil-litijeve spojeve, Grignardove reagense, alkil-aluminijeve spojeve s organosilicijevim spojevima, i njihovu reaktivnost prema reakcijama hidrolize, možemo uočiti da su organosilicijevi spojevi dosta stabilniji po tom pitanju od drugih navedenih spojeva, što se može povezati s kovalentnim karakterom veze unutar molekule.²

Kod organometalnih spojeva prijelaznih elemenata, veza ugljik-metal je više kovalentna nego kod alkalijskih elemenata, jer je elektronegativnost prijelaznih metala i ugljika približnih vrijednosti. Za kemiju organometalnih spojeva prijelaznih elemenata značajno je stvaranje stabilnih višestrukih metal-ugljik veza.² Spojevi s dvostrukom vezom nazivaju se karbeni, a spojevi s trostrukom karbini.

U organskoj sintezi se kao baze, nukleofili, reagensi, inicijatori anionske polimerizacije dosta koriste organolitijevi spojevi, koje možemo podijeliti u dvije skupine : alkil-litijevi spojevi (npr. *n*-BuLi) i aril-litijevi spojevi (npr. fenil-litij). Druge dvije vrste litijevih spojeva, koje ne spadaju u organolitijeve spojeve već u soli, su : litijevi amidi (npr. LDA) i litijevi alkoksidi (npr. litijev *t*-butoksid). Iako nisu organolitijevi spojevi (zbog nepostojanja C-Li veze), jako su značajni u organskoj sintezi kao baze, pogotovo LDA.

U ovom radu bit će obrađena svojstva i upotreba butil-litija kao jednog od najvažnijih organolitijevih spojeva.

§ 2. PRIKAZ ODABRANE TEME

2.1. Butil-litij

Butil-litij je spoj molekulske formule C_4H_9Li , čija relativna molekulska masa iznosi 64,06 g mol⁻¹. Pripada skupini organometalnih spojeva jer je metal, u ovom slučaju litij, direktno vezan za ugljikov atom unutar organskog spoja. U ovom slučaju, pošto se radi o litiju, te spojeve nazivamo organolitijevi spojevi. Iako je razlika u elektronegativnosti između litija i ugljika velika, ta veza nije u potpunosti ionska, već je prisutan i određeni kovalentni karakter veze.³ Poznato je pet izomera butil-litija, ali se samo tri koriste u sintezi: *n*-BuLi, *s*-BuLi i *t*-BuLi. Oni se međusobno razlikuju u svojstvima zbog različitog rasporeda atoma unutar molekule.

2.1.1. Fizikalno-kemijska svojstva *n*-BuLi

n-BuLi je pri sobnoj temperaturi krutina, ali se kao takav nikad ne koristi. Najčešće se koristi kao otopina u ugljikovodicima, iako su poznate i otopine u eteru. Otopina *n*-BuLi u heksanu, koncentracije 1,6 mol dm⁻³, pri sobnoj temperaturi ima gustoću $\rho = 0,68$ g cm⁻³ (gustoće ostalih otopina navedene su u Tablici 1).⁴

Tablica 1. Komercijalno dostupne otopine *n*-BuLi⁴

Otapalo	Koncentracija otopina / mol dm ⁻³	Gustoća otopina / g cm ⁻³
Heksan	1,6	0,68
Heksan	2,5	0,693
Heksan	11,0	0,761
Toluen	1,4	0,849
Toluen	2,5	0,83
Cikloheksan	2,0	0,775
Pentan	2,0	0,658
Heptan	2,7	0,71

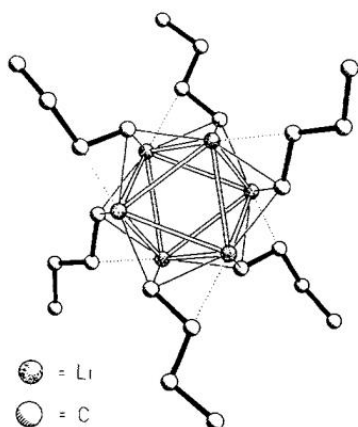
Cijene 100 mL otopine *n*-BuLi u heksanu ($c = 1,6 \text{ mol dm}^{-3}$ i $2,5 \text{ mol dm}^{-3}$) i 100 mL otopine u cikloheksanu ($c = 2,0 \text{ mol dm}^{-3}$) su približnih vrijednosti i iznose oko 65€.⁴

n-BuLi je u otopinama ugljikovodika prisutan kao heksamer, dok je u otopini THF-a prisutan kao tetramer. Veličina klastera, a također i reaktivnost određenog butil-litija znatno ovisi o otapalu u kojem se nalazi (Tablica 2). Jaki kompleksirajući reagensi, kao što je *N,N,N',N'*-tetrametilendiamid (TMEDA), mogu pocijepati oligomerni kompleks butil-litija, pri čemu nastaju monomerni kompleksi koji su znatno reaktivniji.⁵

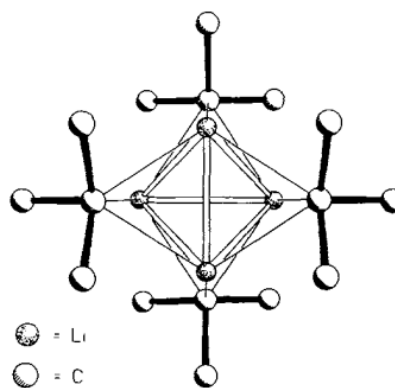
Tablica 2. Ovisnost broja asociраних molekula određenog butil-litija o vrsti otapala⁵

Spoj	Otapalo	Broj asociраних molekula
<i>n</i> -BuLi	Cikloheksan	6
<i>n</i> -BuLi	THF	4
<i>s</i> -BuLi	Ciklopentan	4
<i>s</i> -BuLi	THF	2
<i>t</i> -BuLi	Heksan	4
<i>t</i> -BuLi	Dietil-eter	2
<i>t</i> -BuLi	THF	1

a)

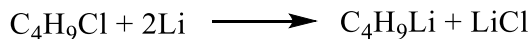


b)



Slika 1. Prikaz heksamerne strukture *n*-BuLi (a) i tetramerne strukture *t*-BuLi (b) u otopini heksana⁶

Najjednostavniji način pripreme *n*-BuLi jest reakcijom litija i klorbutana (Shema 1). Gledano stehiometrijski, za pripravu jednog mola *n*-BuLi potrebna su dva mola litija i jedan mol klorbutana. Zapravo se radi o redoks procesu u kojem se litij oksidira, a ugljik reducira.



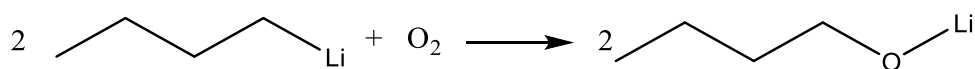
Shema 1. Priprava *n*-BuLi

Najčešća otapala koja se koriste pri dobivanju *n*-BuLi su: benzen, cikloheksan, dietil-eter. Sva tri izomera butil-litija s vodom, kisikom i ugljikovim dioksidom reagiraju burno, reakcije su egzotermne, a može doći i do zapaljenja (Sheme 2-4).^{7d} Izomeri butil-litija nisu podjednako reaktivni. Pri jednakoj koncentraciji tri izomera butil-litija (*n*-BuLi, *s*-BuLi i *t*-BuLi), *t*-BuLi je najreaktivniji, a *n*-BuLi najmanje reaktivan. *t*-BuLi je piroforan – spontano se može zapaliti stajanjem na zraku. Zbog izrazito velike reaktivnosti, izomeri butil-litija se čuvaju pod inertnom atmosferom (najčešće se koristi N₂ ili Ar) te se reakcije u kojima se koriste redovito provode u inertnoj atmosferi. Vjerojatnost zapaljenja ovisi o koncentraciji butil-litija, ali i o točki zapaljenja određenog otapala (Tablica 3).^{7b} Točka zapaljenja predstavlja najnižu temperaturu pri kojoj pare tekućine stvaraju zapaljivu smjesu sa zrakom. Pri izlaganju takve smjese otvorenom plamenu doći će do trenutnog zapaljenja. Ona je opći pokazatelj zapaljivosti neke tekućine.

Tablica 3. Točke zapaljenja određenih otapala^{7b}

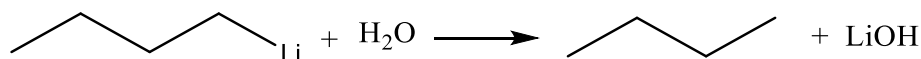
Otapalo	Točka zapaljenja / °C
Pentan	-40,0
Heksan	-21,7
Cikloheksan	-20,0
Heptan	-3,9
Toluen	7,0

Reakcijom *n*-BuLi s kisikom nastaje litijev butoksid uz oslobađanje topline (reakcija je egzotermna).

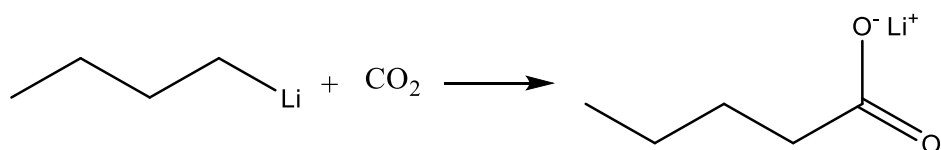


Shema 2. Reakcija *n*-BuLi s kisikom

Jako burna i egzotermna reakcija odvija se između *n*-BuLi i vode. *n*-BuLi trenutno hidrolizira, pri čemu nastaje butan i litijev hidroksid (Shema 3).^{7d} Pošto su izomeri butil-litija jake baze, nije moguće provoditi reakcije u protičnim otapalima, jer dolazi do deprotonacije; te reakcije su jako brze i egzotermne.

Shema 3. Reakcija *n*-BuLi s vodom

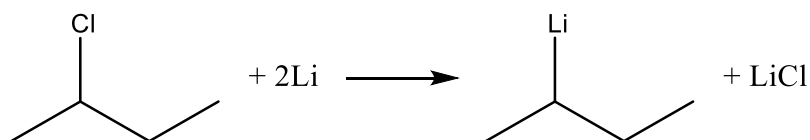
n-BuLi reagira i s ugljikovim dioksidom, pri čemu nastaje litijev pentanoat.

Shema 4. Reakcija *n*-BuLi s ugljikovim dioksidom

2.1.2. Fizikalno-kemijska svojstva *s*-BuLi

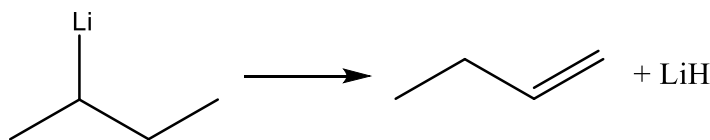
s-BuLi je bezbojna viskozna tekućina. Gustoća otopine *s*-BuLi u cikloheksanu, čija koncentracija iznosi 1,4 mol dm⁻³, jest $\rho = 0,769 \text{ g cm}^{-3}$.⁸ U otopinama ugljikovodika prisutan je kao tetramer. Komercijalno je dostupan kao 12% otopina u cikloheksanu i metilcikloheksanu.⁹

s-BuLi se može pripremiti reakcijom 2-klorbutana i litija (Shema 5). Kao i u pripravi *n*-BuLi, potrebna su 2 mola litija i jedan mol 2-klorobutana. Također se radi o redoks procesu.

Shema 5. Priprava *s*-BuLi

s-BuLi je kiralna molekula (ne može se preklopiti sa svojom zrcalnom slikom), ali se koristi kao racemat (smjesa jednake količine enantiomera, koja nije optički aktivna – ne zakreće ravninu polarizirane svjetlosti).

Butil-litij je temperaturno nestabilan (sva tri njegova izomera) te se pri povišenim temperaturama raspada na buten i litijev hidrid (Shema 6).^{7c} Taj raspad se događa i duljim stajanjem, ali znatno sporije nego pri povišenoj temperaturi. Zbog toga butil-litij kao reagens ima rok trajanja i njegovo propadanje možemo uočiti po pojavi taloga litijeva hidrida.



Shema 6. Termički raspad *s*-BuLi

Izomeri butil-litija se razlikuju po svojoj temperaturnoj stabilnosti. Kada uspoređujemo otopine izomera butil-litija iste koncentracije u istom otapalu i pri istoj temperaturi, najmanje reaktivan je *n*-BuLi, a najreaktivniji je *t*-BuLi koji ima i veliku sklonost prema samozapaljenju kada je izložen zraku.^{7b} Brzina raspada butil-litija ovisi o koncentraciji, otapalu, temperaturi, prisutnosti baze (npr. povećanjem koncentracije *s*-BuLi njegova stabilnost se smanjuje i podložniji je raspadu). Kod *s*-BuLi, samim stajanjem pri sobnoj temperaturi raspada se u prosjeku 1,4% reagensa tijekom jednog mjeseca.⁹ Zbog toga ga je najbolje čuvati pri niskoj temperaturi u inertnoj atmosferi.

Također, kao i *n*-BuLi, reagira s kisikom, vodom i ugljikovim dioksidom, pri čemu nastaju butan i litijev hidroksid - isti produkti kao i u reakciji s *n*-BuLi. *s*-BuLi je bazičniji i dosta nukleofilniji od *n*-BuLi što je i uzrok njegove manje stabilnosti.⁹

2.1.3. Fizikalno-kemijska svojstva *t*-BuLi

t-BuLi je bijela kristalna tvar, ali se kao takav nikad ne upotrebljava. U organskoj sintezi se uvijek koristi u obliku otopina. Gustoća otopine *t*-BuLi u pentanu, čija koncentracija iznosi 1,7 mol dm⁻³, jest $\rho = 0,652 \text{ g cm}^{-3}$.¹⁰ Komercijalno je dostupan kao 15% otopina u tehničkom heksanu i pentanu.⁹ U čvrstom stanju i u otopinama ugljikovodika prisutan je kao tetramer. Uspoređujući sva tri izomera butil-litija, *t*-BuLi je najnestabilniji i najreaktivniji. Uzrok te reaktivnosti jest jako visoka bazičnost (Tablica 4), slabija nukleofilnost te velika polarizabilnost veze ugljik-litij. Pošto je alkilna skupina slab donor elektrona, bazičnost organolitijevog spoja se povećava s brojem alkilnih supstituenata na ugljikovom atomu koji tvori vezu s litijem. Tercijarni karbanioni su najnestabilniji što je također uzrok visoke bazičnosti i reaktivnosti. Zbog toga je *t*-BuLi jedna od najjačih baza koje su komercijalno dostupne.

Tablica 4. pK_a vrijednosti konjugiranih kiselina izomera butil-litija^{7a}

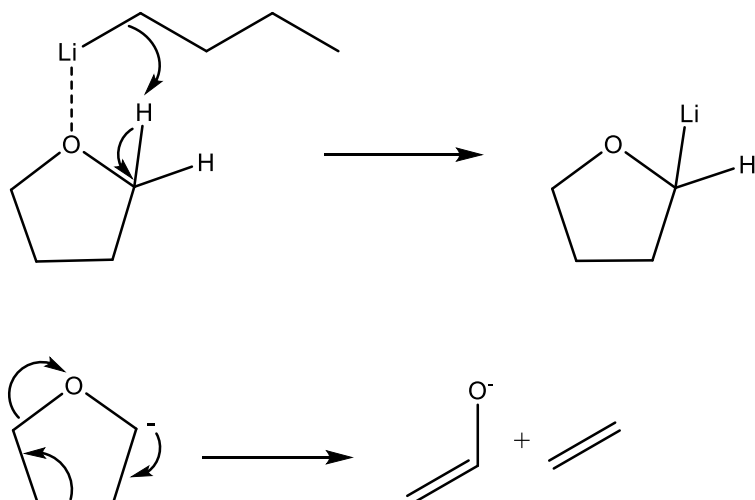
Izomer butil-litija	pK_a
<i>t</i> -BuLi	53
<i>s</i> -BuLi	51
<i>n</i> -BuLi	50

t-BuLi pokazuje svojstvo pirofornosti – sposobnost neke tvari da se spontano zapali pri izlaganju zraku, kisiku ili vlazi, te zbog toga treba biti oprezan prilikom rada s ovim reagensom. Jedan od pokazatelja izrazite reaktivnosti i opasnosti koja prijete ukoliko se s ovim reagensom ne postupa na propisani način jest nezgoda koja se dogodila 2008. godine na Sveučilištu Kalifornija u Los Angelesu. Naime, mlada znanstvenica Sheri Sangji radila je s piroforim *t*-BuLi te je za njegov prijenos iz jedne zatvorene posude u drugu koristila plastičnu špricu. Prilikom tog prijenosa, isključivo zbog neiskustva i nedovoljnog opreza mlade znanstvenice u radu sa opasnim kemikalijama, *t*-BuLi je došao u dodir sa zrakom te se zapalio. Znanstvenica je pretrpjela ozbiljne opekline te nakon par dana i preminula.¹¹

Skladištenje i transport *t*-BuLi treba se odvijati u inertnoj atmosferi (atmosfera N₂ ili Ar), kako *t*-BuLi ne bi došao u kontakt sa zrakom.

2.1.4. Stabilnost butil-litija u THF-u i dietil-eteru kao otapalima

Često otapalo koje se koristi u reakcijama s butil-litijem jest THF, ali temperature pri kojima se te reakcije odvijaju su ispod nule, najčešće -78°C. Razlog tome je taj što pri temperaturama većim od nule dolazi do deprotonacije tetrahidrofurana. Deprotonirani oblik THF-a je nestabilan te podliježe reverzibilnoj [2+3] cikloadiciji (Shema 7).^{12h} Vrijeme poluraspada *n*-BuLi u THF-u pri temperaturi od 20°C je 40 minuta, pri 0°C je 5,5 sati a pri -20°C je dva dana.^{12h} *t*-BuLi se može koristiti u THF-u samo pri temperaturama od -78°C jer se raspad THF-a pri većim temperaturama odvija puno brže nego s *n*-BuLi (*t*-BuLi je bazičniji od *n*-BuLi). Pri temperaturi od -20°C vrijeme poruraspada *t*-BuLi u THF-u je samo 45 minuta. Reaktivnost dietil-etera prema butil-litiju je znatno manja pa se i deprotonacija odvija dosta sporije. Pri 20°C *n*-BuLi u dietil-eteru ima vrijeme poluraspada 10 sati, a ako koristimo *t*-BuLi pri temperaturi od -20°C vrijeme poluraspada je 7,5 sati.^{12h}



Shema 7. Deprotonacija i raspad tetrahidrofurana u reakciji s *n*-BuLi

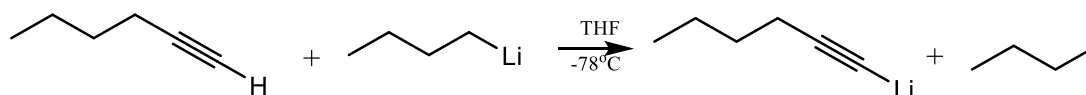
2.2. Primjena butil-litija u organskoj sintezi

Za organsku kemiju jedna od najvažnijih reakcija je stvaranje nove C-C veze, a jedan od najboljih načina za to jest upotreba organometalnih spojeva, kao što je butil-litij. Butil-litij sadrži jedan od najelektropozitivnijih elemenata – litij (Li). Zbog velike razlike u elektronegativnosti između ugljika i litija (za C iznosi 2,5, a za Li iznosi 1,0 po Paulingovoj skali)^{12c} veza C-Li je visoko polarizirana u smjeru ugljika (daje ugljiku negativni parcijalni naboj), što čini ugljik nukleofilnim centrom (za razliku od većine organskih spojeva, gdje ima elektrofilni karakter). Karakter te veze je između kovalentnog i ionskog.³ Veza ugljik-litij u butil-litiju možemo usporediti s vezom ugljik-metal u drugim organometalnim spojevima. Jedni od najpoznatijih i najviše korištenih takvih spojeva jesu Grignardovi reagensi. Veza ugljik-magnezij je slabije polarizirana nego veza ugljik-litij (manja razlika u elektronegativnosti između C i Mg, koeficijent elektronegativnosti za Mg iznosi 1,3 po Paulingovoj skali),^{12c} što čini ove spojeve manje reaktivnima i više selektivnima od organolitijevih spojeva, te je veza C-Mg više kovalentna.¹³ Još manja reaktivnost zastupljena je kod organometalnih spojeva prijelaznih metala kao što su organobakrovi ili organocinkovi spojevi. Zbog izrazite polarizibilnosti veze ugljik-litij, te velike razlike u elektronegativnosti ta dva elementa, butil-litij je izrazito jak nukleofil i snažna baza. Sva tri izomera butil-litija nisu podjednako jaki nukleofili, *t*-BuLi je najslabiji nukleofil, ali je izrazito snažna baza, dok su druga dva (*s*-BuLi i *n*-BuLi) jači nukleofili, ali slabije baze. Butil-litij se koristi u reakcijama deprotonacije (izmjena litij-vodik), reakcijama izmjene halogen-litij, reakcijama transmetalacije (izmjena

metal-metal), anionskoj polimerizaciji diena, sintezi tercijalnih alkohola koji sadrže dvije iste ili različite alkilne skupine te u sintezi sekundarnih alkohola.

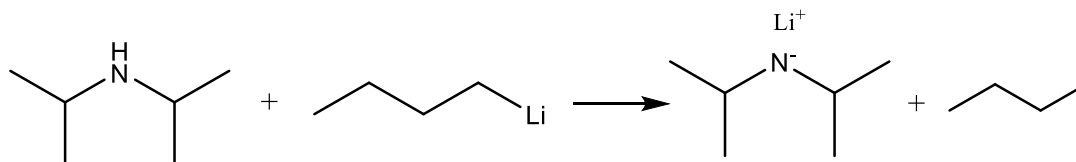
2.2.1. Reakcije deprotonacije

Butil-litij je snažna baza i može deprotonirati velik broj spojeva. Zbog toga je jako značajan za pripravu ostalih organolitijevih spojeva. Koristi se za deprotonaciju kiselijih ugljikovodika kao što su alkini ($pK_a = 26$), koji zbog sp hibridizacije imaju povećanu kiselost u odnosu na sp^2 i sp^3 hibridizirane spojeve (pK_a ugljikovodika sa sp^2 hibridizacijom je oko 44, a pK_a ugljikovodika sa sp^3 hibridizacijom je oko 50).^{12b} Jedan od primjera je reakcija 1-heksina i n -BuLi u kojoj nastaju 1-heksinilitij i butan (Shema 8).^{12c} Ovakav tip produkta se ne izolira, već mu se *in situ* doda odgovarajući elektrofil, s kojim reagira dajući željeni produkt. Reakcija se odvija u THF-u pri temperaturi od -78°C , kako bi se omogućila stabilnost butil-litija kao reagensa, jer butil-litij reagira s THF-om pri višim temperaturama.



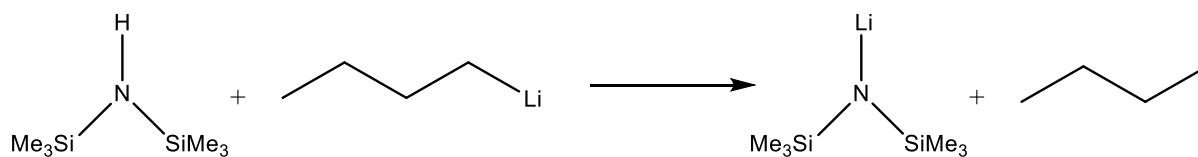
Shema 8. Reakcija između 1-heksina i n -BuLi

Deprotonacijom diizopropilamina s n -BuLi može se pripremiti litijev diizopropilamid (LDA). On je jako važna baza u organskoj kemiji jer mu pK_a iznosi 35^{12e} te je sposoban deprotonirati spojeve s karbonilnom skupinom. Butil-litij se ne koristi za deprotonaciju karbonilnih spojeva, jer on nukleofilno napada karbonilnu skupinu. Najvažnija primjena LDA jest u sintezi litijevih enolata. Deprotonira gotovo sve ketone i estere koji imaju kiseli proton i pri tome nastaje odgovarajući litijev enolat (Shema 9).⁹



Shema 9. Reakcija između diizopropilamina i n -BuLi

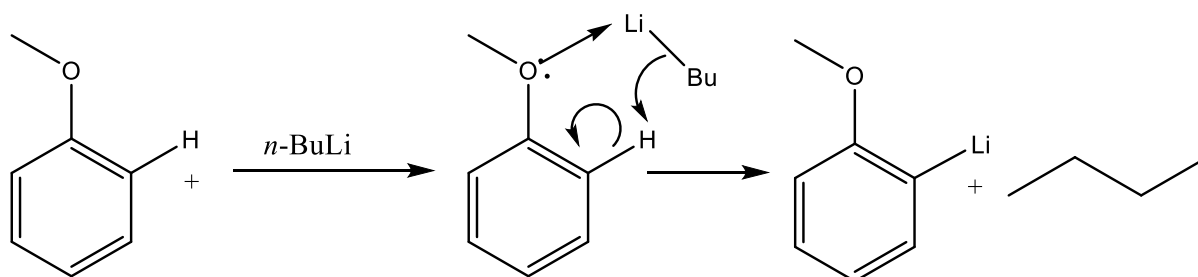
Osim za pripravu litijevog diizopropilamida, butil-litij se koristi i za pripravu još jedne baze – litijevog bis(trimetilsilil)amida (LiHMDS), koji nastaje deprotonacijom bis(trimetilsilil)amina (Shema 10).^{12g} LiHMDS je manje bazičan od LDA, pK_a mu iznosi oko 26. Uglavnom se koristi za stvaranje litijevih enolata.^{12g}



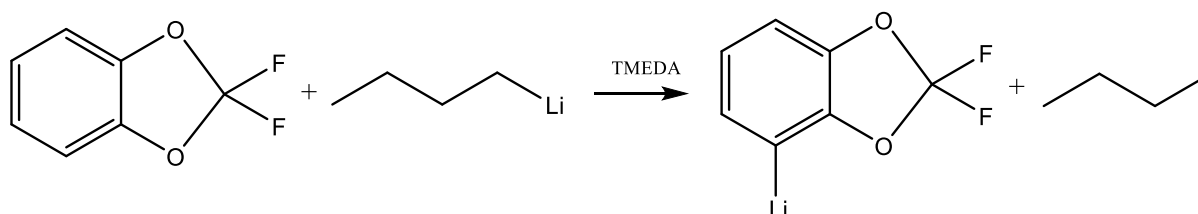
Shema 10. Reakcija pripreme litijevog bis(trimetilsilil)amida

Osim deprotonacije spojeva sa sp hibridizacijom, moguća je i deprotonacija spojeva sa sp^2 hibridizacijom. Tako se kod aromatskih spojeva deprotonacija može odvijati selektivno u *ortho* položaju i naziva se *ortho*-litiranje. Da bi se *ortho*-litiranje moglo provesti, potrebno je da molekula sadrži funkcionalnu skupinu s kisikom ili dušikom u susjedstvu protona koji će se odcijepiti. Ta funkcionalna skupina omogućava da butil-litij odcijepi susjedni vodik tako što se stvara kompleks između Li^+ i funkcionalne skupine.

Jedan od primjera je reakcija metoksibenzena s n -BuLi, pri čemu dolazi do deprotonacije u *ortho* položaju u odnosu na metoksi-skupinu (Shema 11).^{12c}

Shema 11. Reakcija između metoksibenzena i n -BuLi

Drugi primjer upotrebe n -BuLi u *ortho*-litiranju jest reakcija između 2,2-difluoro-1,3-benzodioksola i n -BuLi u prisutnosti TMEDA (N,N,N',N' -tetrametilendiamid), pri čemu nastaje međuprodukt za sintezu fungicida Fludioksinila (Shema 12).⁹

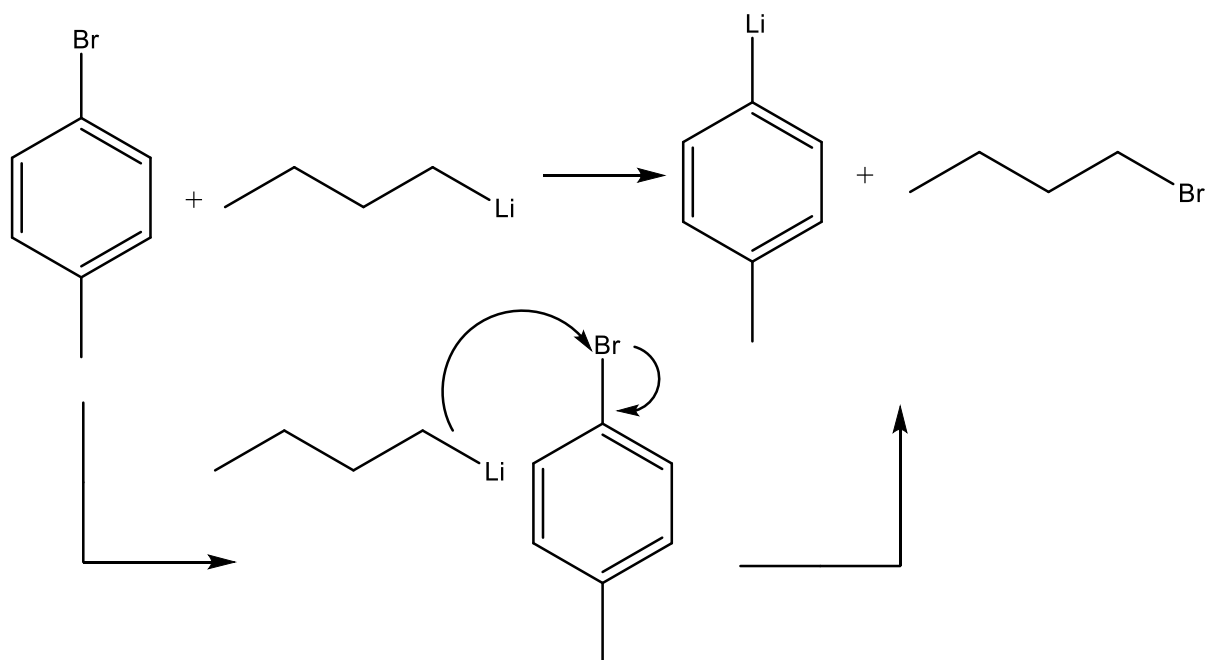
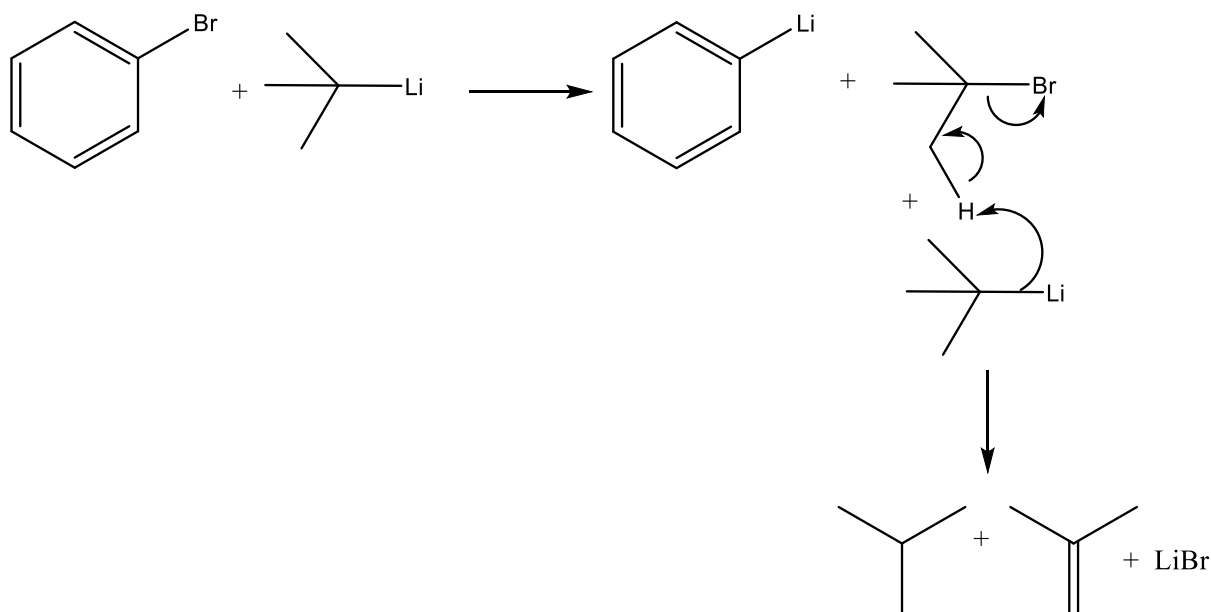
Shema 12. *ortho*-litiranje 2,2-difluoro-1,3-benzodioksola pomoću n -BuLi

2.2.2. Reakcije izmjene halogen-litij

Drugi način pripreme organolitijevih spojeva jest reakcija izmjene halogen-litij. Produkt ove reakcije je organolitijev spoj koji je manje bazičan, a samim time i stabilniji od polaznog organolitijevog spoja, u našem slučaju butil-litija. To je razlog zbog kojeg se ova reakcija i može odvijati. Reakcija se može opisati kao zamjena mjesta litija i halogenog elementa, pri čemu butil-litij djeluje kao nukleofil.^{12c} Reakcija se provodi pri nižim temperaturama - uglavnom pri -78°C , što je temperatura smjese suhi led – aceton. Niska temperatura osigurava da se željena reakcija izmjene halogen-litij provede čisto, jer je njezina brzina pri niskim temperaturama zadovoljavajuća, dok je pri tome jako smanjena mogućnost odvijanja nusreakcija. U pravilu se koriste bromo- i jodo-derivati. Spojevi s fluorom su gotovo neupotrebljivi u ovakvim reakcijama, jer je fluor najelektronegativniji element, pa stvara jaču vezu s ugljikom.

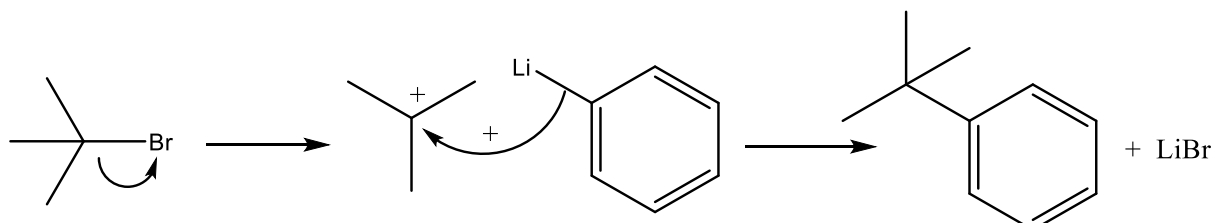
Jedan od primjera reakcije izmjene halogen-litij jest reakcija između *p*-bromtoluena i *n*-butil-litija. Butil-litij nukleofilno napada *p*-bromtoluen, pri čemu dolazi do zamjene broma litijem (litiranje). Produkti reakcije su *p*-litirani toluen i 1-brombutan (Shema 13).^{12c}

Problem s reakcijom izmjene halogen-litij jest taj što produkti te reakcije ponekad mogu reagirati jedan s drugim. Da bi se to spriječilo, dobro je kao polazni organolitijev spoj koristiti *t*-BuLi. Upotrebom dva ekvivalenta *t*-BuLi onemogućava se reakcija između produkata reakcije izmjene halogen-litij (Shema 14).^{12c}

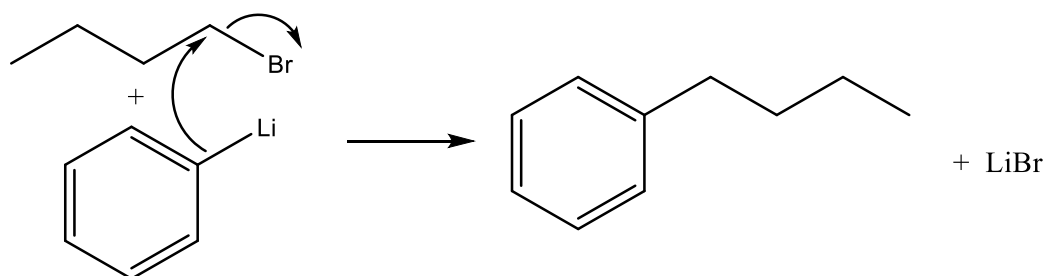
Shema 13. Reakcija između *p*-bromtoluena i *n*-BuLiShema 14. Litiranje brombenzena u prisutstvu dva ekvivalenta *t*-BuLi

Ukoliko bi u reakcijsku smjesu dodali samo jedan mol *t*-BuLi ili bi kao polazni reagens koristili *n*-BuLi, postojala bi određena mogućnost da produkti reakcije izmjene halogen-litij reagiraju jedan s drugim reakcijom supstitucije.^{12c} Produkti reakcije navedeni u Shemi 14 - *t*-BuBr i fenil-

litij reagirali bi S_N1 mehanizmom (Shema 15),^{12d} jer se radi o tercijarnom halogenidu. Kad bi kao produkt imali n -BuBr, reakcija bi se odvijala S_N2 mehanizmom (Shema 16).^{12d}



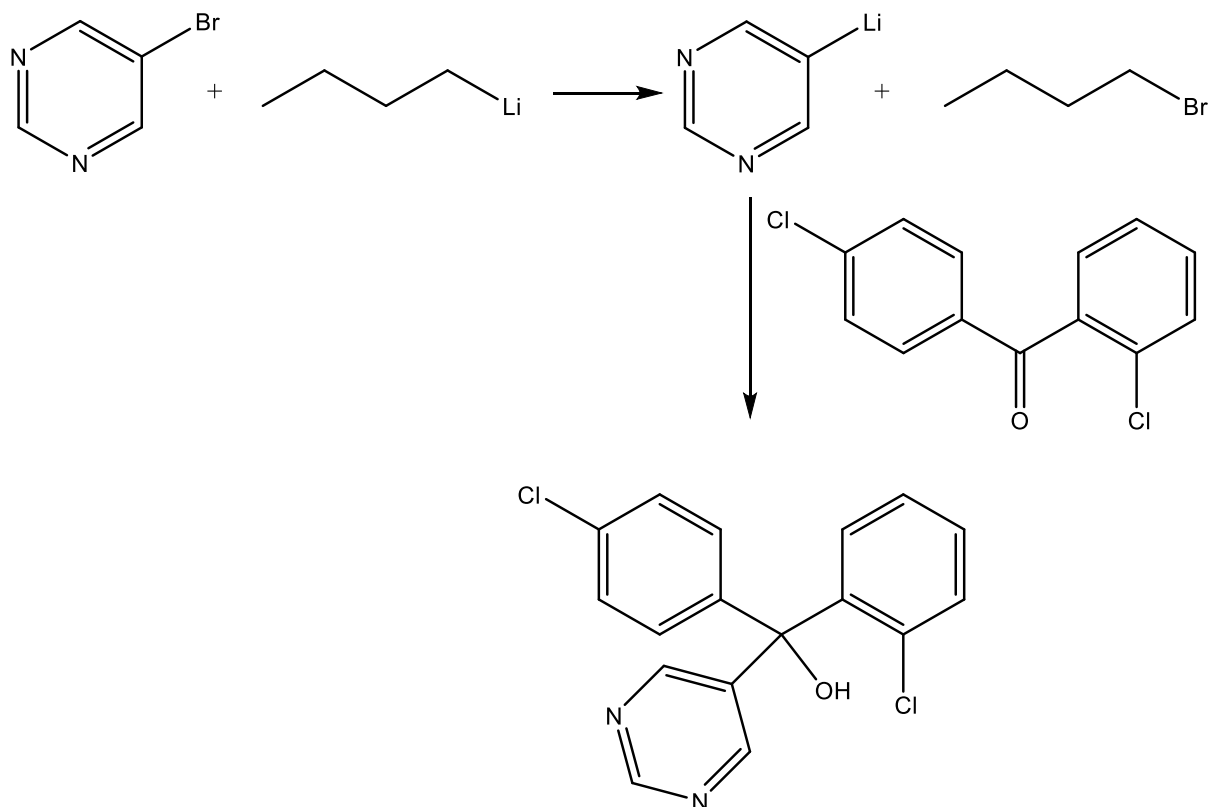
Shema 15. Reakcija supstitucije S_N1 mehanizmom između t -BuBr i fenil-litija



Shema 16. Reakcija supstitucije S_N2 mehanizmom između n -BuBr i fenil-litija

Fungicid fenarimol dobiva se reakcijom (2-klorfenil)-(4-klorfenil)-ketona i pirimidina litiranog u položaju 5, koji je pripravljen reakcijom izmjene halogen-litij između 5-brompirimidina i n -BuLi (Shema 17).^{12c}

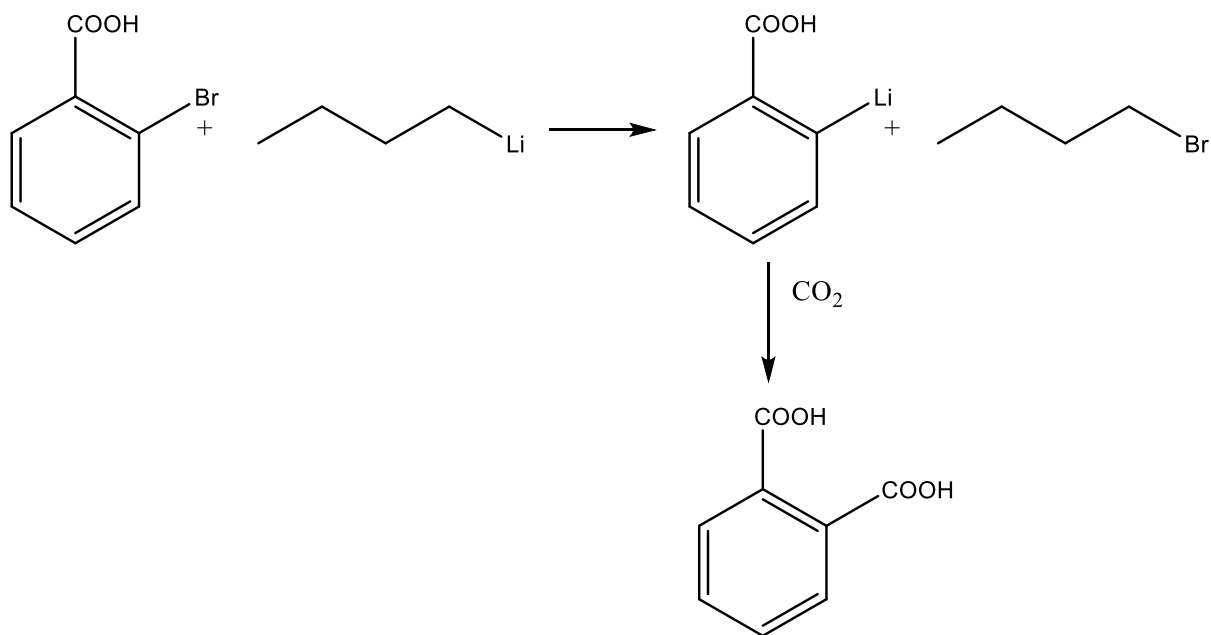
Ovaj fungicid se uglavnom koristi za sprječavanje pojave praškastih plijesni tako što djeluje inhibirajuće na njihovu biosintezu. Primjenjuje se na raznom voću i povrću kao što su paprika, rajčica, krastavci, zatim na ukrasnim biljkama, stablima i dr.



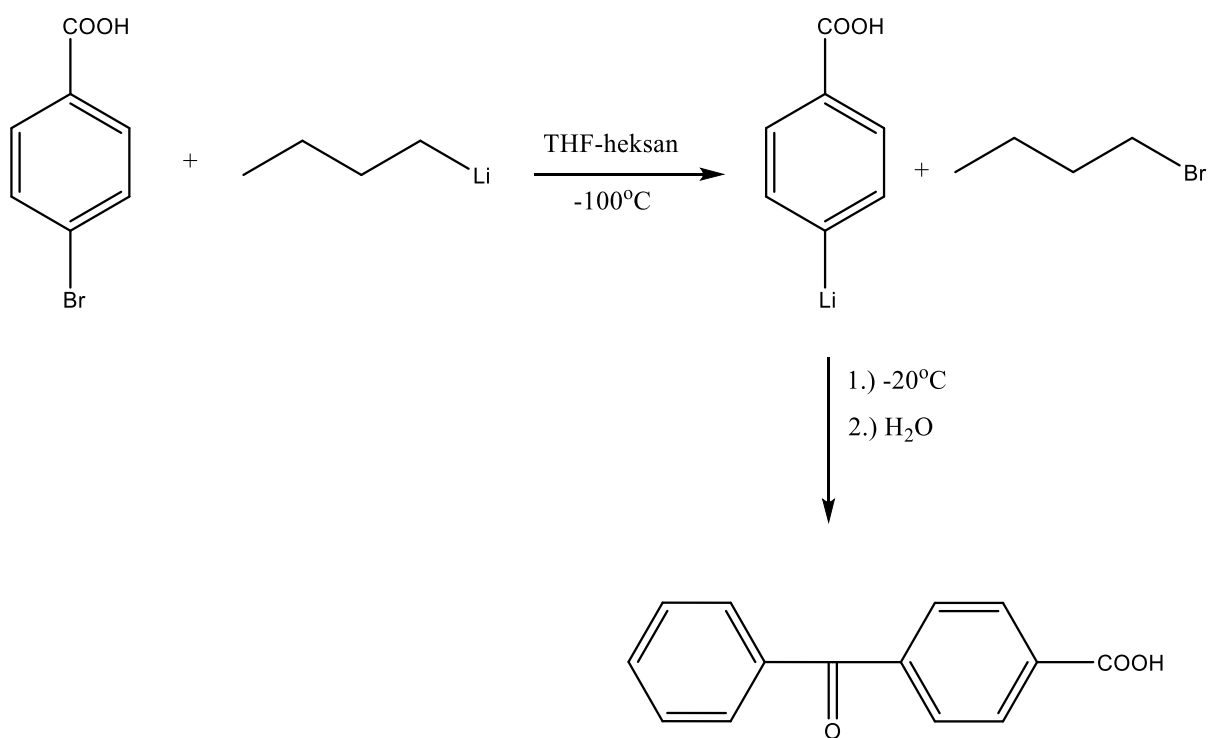
Shema 17. Priprava fungicida fenarimola

Reakcije izmjene halogen-litij su značajne i zbog toga što omogućavaju nastanak spojeva koji predstavljaju polazne tvari za dobivanje drugih molekula. Reakcijom *o*-brombenzojeve kiseline i *n*-BuLi u eteru dobiva se (2-karboksifenil)-litij, koji u reakciji s ugljikovim dioksidom daje ftalnu kiselinu (Shema 18).¹⁴

Reakcijom *p*-brombenzojeve kiseline i *n*-BuLi, gdje se kao otapalo koristi smjesa THF-heksan, pri temperaturi od -100°C dobiva se (4-karboksifenil)-litij, koji zagrijavanjem na -20°C i vodenom obradom reakcijske smjese daje *p*-benzoilbenzojevu kiselinu (Shema 19).¹⁴ Na isti način može se pripremiti i *m*-benzoilbenzojeva kiselina, ukoliko se se kao polazna tvar koristi *m*-brombenzojeva kiselina.

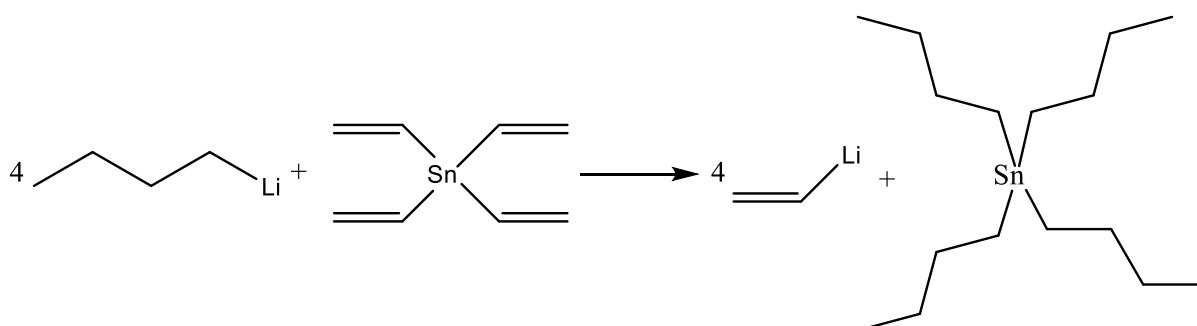


Shema 18. Reakcija priprave ftalne kiseline

Shema 19. Reakcija priprave *p*-benzoilbenzojeve kiseline

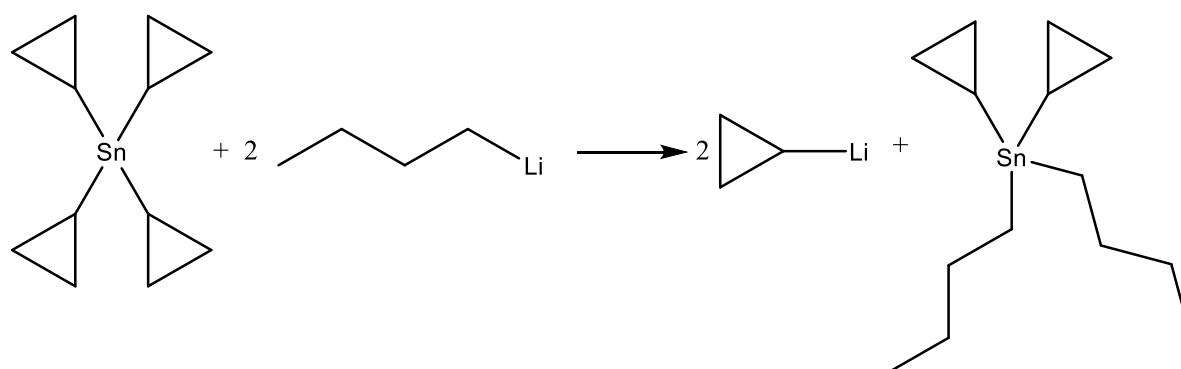
2.2.3. Reakcije transmetalacije

Transmetalacija je reakcija u kojoj se izmjenjuju dva atoma metala između dvije različite organske molekule. Uglavnom se koristi za dobivanje drugih organometalnih spojeva. Značajna je izmjena litija i kositra zbog njezinog velikog sintetskog potencijala, a reakcije organolitijevih spojeva s organokositrovim spojevima odvijaju se brzo i reverzibilno. Jedan od primjera jest reakcija priprave krutog vinil-litija. Reakcijom tetravinil-kositra i *n*-BuLi u pentanu nastaje vinil-litij (Shema 20).¹⁵ Tetravinil-kositra i *n*-BuLi su topljivi u pentanu, a vinil-litij je slabo topljiv i zbog toga se izdvaja iz otopine u obliku taloga.



Shema 20. Priprava vinil-litija

Reakcija transmetalacije između *n*-BuLi i tetraciklopropil-kositra koristi se za pripravu krutog ciklopropil-litija. Za pripravu dva mola ciklopropil-litija troše se dva mola *n*-BuLi i jedan mol tetraciklopropil-kositra (Shema 21).¹⁶

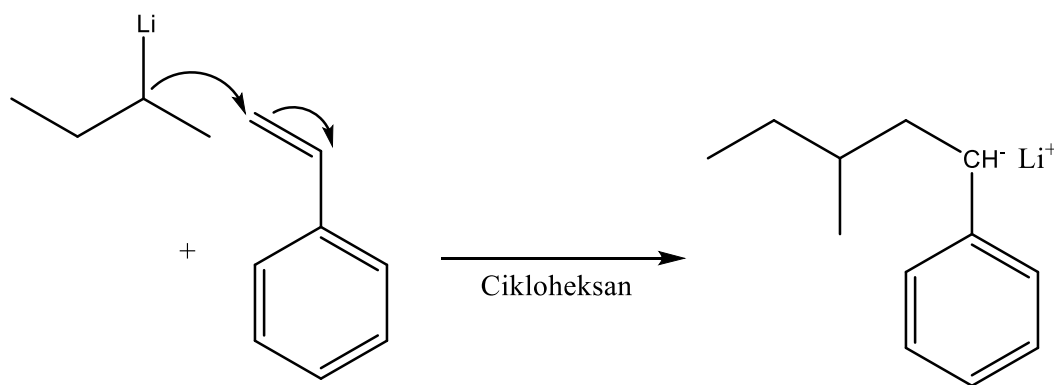


Shema 21. Priprava ciklopropil-litija

2.2.4. Anionska polimerizacija

Anionska polimerizacija je metoda stvaranja polimera iz malih molekula koje sadrže dvostruke veze ugljik-ugljik. Uglavnom se koristi u proizvodnji guma i plastike. Reakcija anionske polimerizacije sastoji se od tri glavne reakcije: inicijacije, elongacije i terminacije. Za anionsku polimerizaciju je jako važan pravilan izbor inicijatora, zato što svojstva karbaniona ovise o polarnosti otapala, te se oni također razlikuju i u svojoj nukleofilnosti.

Inicijatore za anionsku polimerizaciju možemo svrstati u tri skupine: radikal-anioni, karbanioni i oksoanioni.^{17b} Butil-litij svrstavamo u karbanione. Alkil-litijevi spojevi se uglavnom koriste za inicijaciju anionske polimerizacije stirena i diena. Izomeri butil-litija u ugljikovodicima prisutni su u obliku oligomernih struktura, što utječe na brzinu inicijacije anionske polimerizacije. Anionska polimerizacija stirena i diena uz *n*-BuLi kao inicijator u ugljikovodičnom mediju odvija se jako sporo i nepotpuno. Uzrok tako spore inicijacije jest taj što je *n*-BuLi u ugljikovodičnom mediju prisutan kao heksamer. Zbog toga je za inicijaciju anionske polimerizacije stirena bolje koristiti *s*-BuLi kao inicijator, jer je on prisutan kao manji oligomer i reakcija se odvija znatno brže i potpunije (Shema 22).^{17a} Isto vrijedi i za anionsku polimerizaciju diena.¹⁸ Nakon inicijacije slijedi elongacija u kojoj produkt inicijacije reagira sa novom molekulom stirena i na taj način raste polimerni lanac.

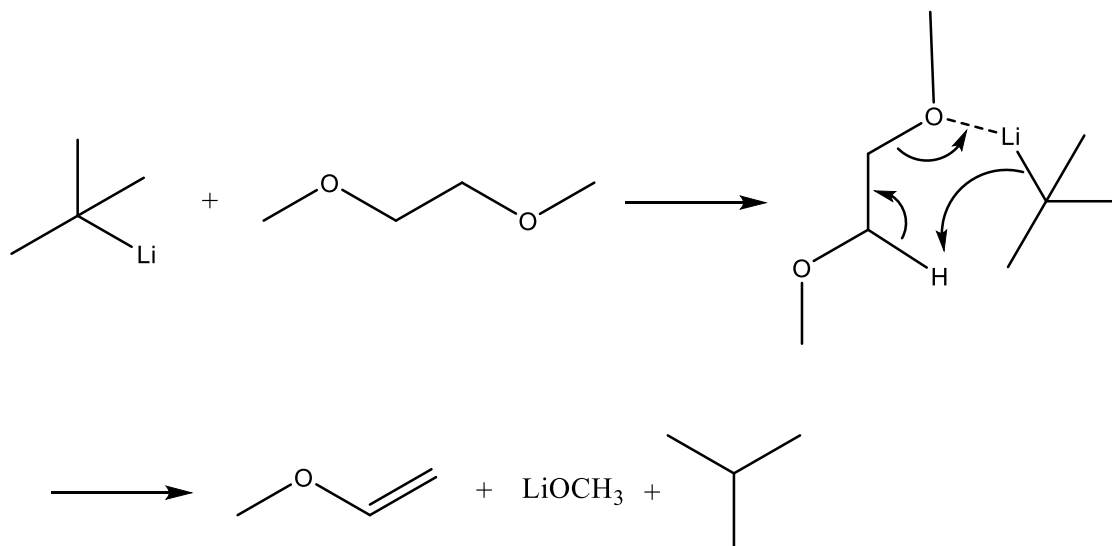


Shema 22. Inicijacija anionske polimerizacije stirena uz *s*-BuLi kao inicijator

Na brzinu inicijacije anionske polimerizacije stirena i diena s butil-litijem utječe i dodatak Lewisovih baza u malim količinama u reakcijsku smjesu (etera i amina). One omogućavaju smanjenje stupnja asociiranosti butil-litija u ugljikovodičnom otapalu i na taj način dolazi do povećanja brzine inicijacije.¹⁹ Brzina reakcije izomera butil-litija s eterom povećava se u nizu:

$t\text{-BuLi} > s\text{-BuLi} > n\text{-BuLi}$. Od etera najveću reaktivnost prema organolitijevim spojevima ima dimetoksietan, zatim tetrahidrofuran, tertahidropiran, dietil-eter i diizopropil-eter.¹⁹

Zbog svoje velike reaktivnosti prema butil-litiju, dimetoksietan se ne koristi često kao otapalo u reakcijama deprotonacije (metalacije). Najreaktivniji je prema $t\text{-BuLi}$ i s njim ne stvara stabilni kompleks, već dolazi do trenutne deprotonacije i β -eliminacije u dimetoksietanu, pri čemu nastaju metoksilitij, metil-vinil-eter i 2-metilpropan (Shema 23).²⁰

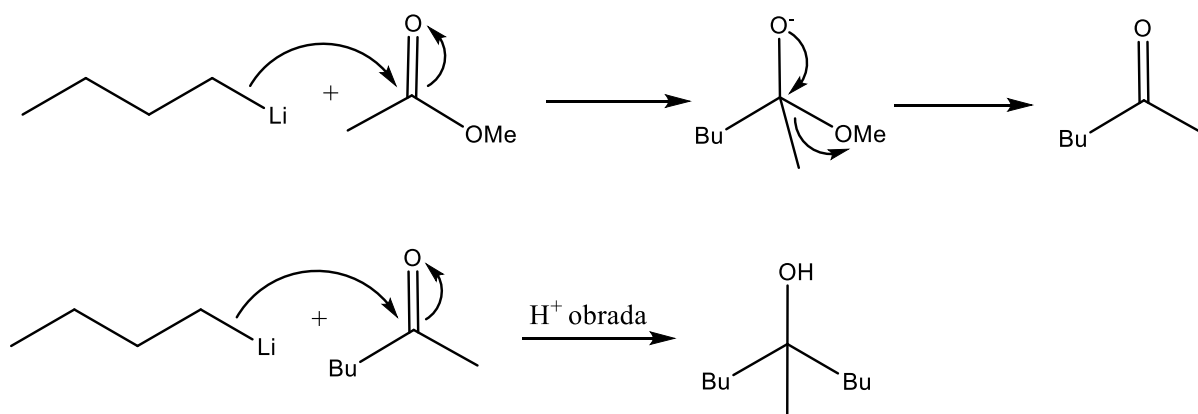


Shema 23. Reakcija dimetoksietana i $t\text{-BuLi}$

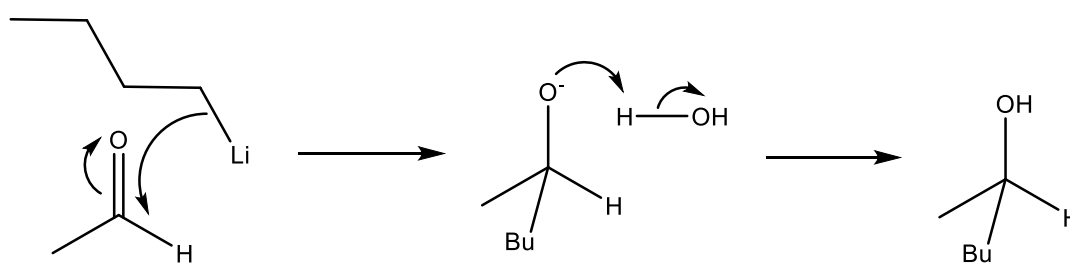
2.2.5. Ostale primjene butil-litija u organskoj sintezi

Butil-litij se može koristiti i za pripravu tercijarnih alkohola koji sadrže dvije identične alkilne skupine. To se postiže reakcijom estera i dva mola butil-litija. Jedan mol reagira s esterom, dok drugi mol reagira s nastalim ketonom, koji je elektrofilniji od polaznog estera pa će odmah reagirati s prisutnim nukleofilom – $n\text{-BuLi}$. (Shema 24).^{12c} Ova reakcija je pokazatelj da se butil-litij ne može koristiti za deprotonaciju spojeva koji sadrže karbonilnu skupinu i tako stvarati enolate, kao što je to svojstvo litijevog diizopropilamida. Osim butil-litija, za pripravu tercijarnih alkohola koriste se i Grignardovi reagensi. Osim reakcija s esterima, organolitijevi spojevi reagiraju i s ketonima i aldehydima. U reakciji s aldehydima nastaju sekundarni alkoholi, a u reakciji s ketonima tercijarni alkoholi (Sheme 25 i 26).^{12a} Dodatkom butil-litija u THF-u u reakcijsku smjesu aldehyda ili ketona nastaje alkoksid te zatim dodatkom vode dolazi do protonacije alkoksida. Voda ne smije biti prisutna na početku reakcije, jer ona uništava butil-litij tako što ga protonira, pri čemu nastaje butan i litijev hidroksid.

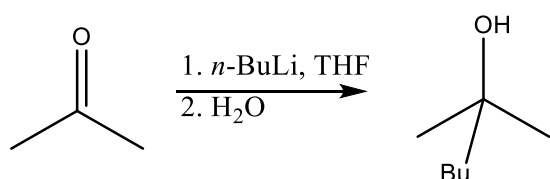
U radu je već spomenuto kako butil-litij može deprotonirati THF ukoliko se reakcije ne provode pri nižim temperaturama. Međutim, pri određenim uvjetima reakcija između butil-litija i THF-a rezultira otvaranjem heterocikličkog prstena THF-a (Shema 27).^{12h} Tetrahidrofuran je ciklički eter, a eteri spadaju u skupinu najmanje reaktivnih spojeva od svih funkcionalnih skupina. Da bi THF učinili reaktivnijim i omogućili provođenje reakcije, u reakcijsku smjesu se dodaje snažna Lewisova kiselina – BF_3 . Ona se najlakše koristi kada je u kompleksu s dietil-eterom. Pri tim uvjetima uz BuLi dolazi do otvaranja peteročlanog prstena i nastaje *n*-oktanol.^{12h} Ciklički eteri, poput cikličkih amina, su nukleofilniji od acikličkih, što je jedan od razloga zašto je THF tako dobro otapalo za organolitijeve spojeve - nukleofilni elektronski par na kisiku stabilizira manjak elektrona litijevog atoma organolitijevog spoja.^{12h}



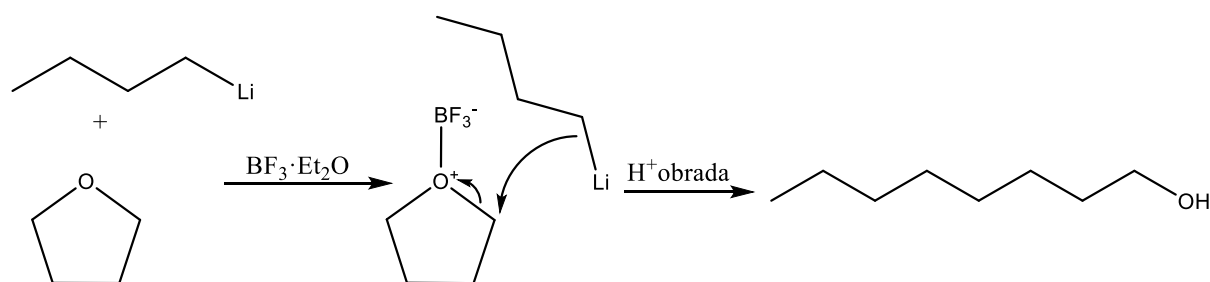
Shema 24. Priprava 5-metilnonan-5-ola reakcijom metil-acetata i *n*-BuLi



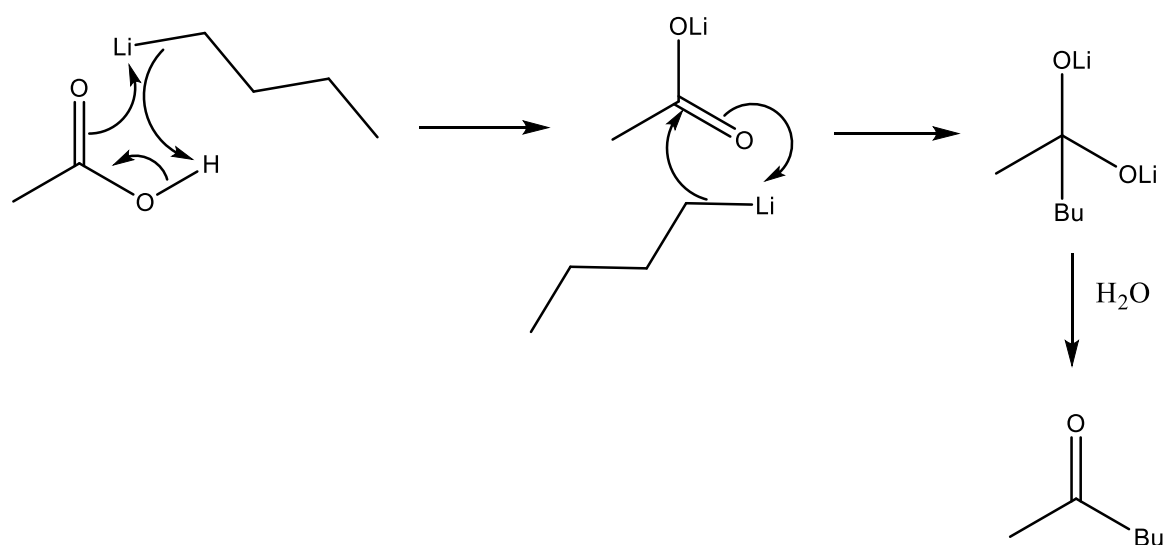
Shema 25. Priprava heksan-2-ola reakcijom *n*-BuLi i acetaldehida



Shema 26. Priprava 2-metilheksan-2-ola reakcijom *n*-BuLi i propan-2-ona

Shema 27. Reakcija *n*-BuLi i THF-a uz $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$

Butil-litij možemo koristiti i za pripravu ketona iz karboksilne kiseline kao polaznog spoja. Dodatkom dva mola butil-litija u reakcijsku smjesu, jedan mol će reagirati s karboksilnom kiselinom te će doći do uklanjanja kiselog protona, pri čemu će nastati litijeva sol karboksilne kiseline. Drugi mol butil-litija napada karbonilnu skupinu litijeve soli karboksilne kiseline te uz dodatak vode nastaje keton (Shema 28).^{12f}

Shema 28. Priprava heksan-2-ona reakcijom octene kiseline i *n*-BuLi

§ 3. LITERATURNI IZVORI

1. P. Powell, *Principles of Organometallic Chemistry*, Springer, 1988, 2-5.
2. S. Komiya, *Synthesis of Organometallic Compounds*, John Wiley & Sons, Chichester, 1997, 4-5.
3. Z. Rappoport, I. Marek, *The chemistry of organolithium compounds*, John Wiley and Sons, Chichester, 2004, 2-6.
4. <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/substance/nbutyllithiumsolution640610972811?lang=en®ion=HR&attrlist=Density|Concentration> (datum pristupa 25. kolovoza 2018.)
5. *Organolithium Compounds*, A Fisher Scientific company, str. 5.
https://www.acros.com/myBrochure/AO_OrganoLi_Compounds.pdf (datum pristupa 08. rujna 2018.)
6. T. Kottke, D. Stalke, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **32** (1993) 580-582.
7. *Butyllithium safe handling guide*, FMC Lithium, 2005, str. a) 4, b) 8, c) 9, d) 12
http://www.fmclithium.com/portals/fmclithium/content/docs/download/fmc_butylcat_wb.pdf
(datum pristupa 08. rujna 2018.)
8. <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/195596?lang=en®ion=HR>
(datum pristupa 25. kolovoza 2018.)
9. U. Wietelmann, R. J. Bauer, *Lithium and lithium compounds*, Vol. 21, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2012, str. 358-361.
10. <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/186198?lang=en®ion=HR>
(datum pristupa 25. kolovoza 2018.)
11. *UCLA researcher's death draws scrutiny to lab safety*, The Scripps Research Institute, 2013,
https://www.sandiegocounty.gov/content/dam/sdc/deh/hmd/presentations/EPIC_2013_UCLA_chemistry_incident.pdf (datum pristupa 08. rujna 2018.)
12. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic chemistry*, Oxford University press Inc., New York, 2001, str. a) 142, b) 194, c) 210-216, d) 406-412, e) 538, f) 706-707, g) 711, h) 1126-1127.
13. *Grignard Reagents*, Acros Organics, str. 2.

https://www.acros.com/myBrochure/AO_Brochure-Grignard.pdf (datum pristupa 08. rujna 2018)

14. W. E. Parham, Y. A. Sayed, *J. Org. Chem.* **39** (1974) 2051-2053.
15. D. Seyferth, M. A. Weiner, *J. Am. Chem. Soc.* **83** (1961) 3583-3586.
16. D. Seyferth, H. M. Cohen, *Inorg. Chem.* **2** (1963) 625-629.
17. A. H. E. Muller, K. Matyjaszewski, *Controlled and Living Polymerizations*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2009, str. a) 2, b) 8-11.
18. M. Morton, L. J. Fetters, *Rubber Chemistry and Technology* **48** (1975) 359-409.
19. E. Saldivar-Guera, E. Vivaldo-Lima, *Handbook of Polymer Synthesis, Characterization, and Processing*, John Wiley & Sons, Inc., 2013, str. 130-132.
20. J. J. Fitt, H. W. Gschwend, *J. Org. Chem.* **49** (1984) 209-210.